Supplemento ordinario alla “Gazzetta Ufficiale” n. 262 del 9 novembre 2000 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Giovedì, 9 novembre 2000** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 06 85081

N. 184

MINISTERO DELLA SANITÀ

CIRCOLARE 5 ottobre 2000, n. **15**.

Aggiornamento della circolare ministeriale n. 8 del 10 luglio 1997 relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

ALLEGATI:

CIRCOLARI

MINISTERO DELLA SANITÀ

CIRCOLARE 5 OTTOBRE 2000, n. **15**.

Aggiornamento della circolare ministeriale n. 8 del 10 luglio 1997 relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali.

1) PREMESSA

La presente circolare, che sostituisce la circolare n.8 del 10 luglio 1997 (G.U.n.168 del 21 luglio 1997), riguarda le modalità di presentazione delle domande e della relativa documentazione per ottenere la pronuncia del Ministero della Sanità (in prosieguo indicato come Ministero) o dei Comitati etici locali nel merito delle sperimentazioni cliniche dei farmaci, escluse le richieste finalizzate ad ottenere gli accertamenti dell'Istituto superiore di sanità sulla composizione e l'innocuità del medicinale [decreti ministeriali 28 luglio (G.U. n.216 del 9 agosto 1977) e 25 agosto 1977 (G.U. n. 238 del 1° settembre 1977)], relativamente alle quali nulla viene mutato con la presente.
Vengono inoltre allegati gli schemi delle comunicazioni da inviare al Ministero, ai sensi del decreto ministeriale 18 marzo 1998 (G.U. n.122 del 28 maggio 1998) "Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali", 19 marzo 1998 (G.U. n.122 del 28 maggio 1998) "Riconoscimento dell'idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali" e del decreto dirigenziale 25 maggio 2000 (G.U. n.133 del 9 giugno 2000)"Trasmissione per via telematica dei dati inerenti le sperimentazioni cliniche dei medicinali".

2) NORMATIVA VIGENTE IN MATERIA DI ESENZIONE DAGLI ACCERTAMENTI DELL'ISS AI FINI DELLE SPERIMENTAZIONI DEI MEDICINALI.

La normativa vigente comprende i decreti ministeriali 28 luglio 1977 e 27 aprile 1992 (S. O. n. 86 alla G.U. n. 139 del 15 giugno 1992), 18 marzo 1998, 15 settembre 1998 (G.U. n.222 del 23 settembre 1998) e 13 maggio 1999 (G.U. n.174 del 27 luglio 1999).

Il decreto ministeriale 28 luglio 1977 e la prassi consolidatasi al riguardo, hanno comportato, prima di procedere ad una sperimentazione clinica con un determinato farmaco, l'inoltro di una richiesta per stabilire se il medicinale oggetto della sperimentazione stessa sia o meno "di nuova istituzione" e debba, pertanto, essere sottoposto o meno agli accertamenti sulla innocuità e composizione da espletare da parte dell'I.S.S. [Legge 7 agosto 1973, n. 519, e successivamente decreto del Presidente della Repubblica 754/94 (G.U. n.15 del 19 gennaio 1995)].

Qualora il medicinale non risulti di nuova istituzione, viene rilasciata l'esenzione dagli accertamenti dell'ISS (giudizio/delibazione di notorietà) sul farmaco, e la sperimentazione può essere effettuata senza i preliminari accertamenti dell'Istituto superiore di sanità.

Il decreto ministeriale 18 marzo 1998 "Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali" ha stabilito che il giudizio di notorietà debba essere rilasciato dai Comitati etici locali qualora il medicinale sperimentale rientri in una o più delle fattispecie elencate nell'allegato 1 allo stesso decreto e non rientri in nessuna delle fattispecie di cui all'allegato 2. Negli altri casi il giudizio di notorietà deve essere richiesto al Ministero della Sanità.

Nel caso di sperimentazioni multicentriche, il giudizio di notorietà deve essere rilasciato dal Comitato etico del centro ove opera lo sperimentatore coordinatore.

E' opportuno ricordare a questo punto, il decreto ministeriale 15 luglio 1997 (S.O. n.162 alla G.U. n. 191 del 18 agosto 1997) "Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali" che prescrive che il protocollo sperimentale venga elaborato secondo precise modalità e sia sottoposto ai Comitati etici che devono esprimere il proprio parere al riguardo e che la

sperimentazione non possa iniziare prima che sia stato espresso specifico parere favorevole da parte di detto Comitato etico.

In questo compito è inoltre necessario che il Comitato etico valuti l'applicabilità della delibazione alla sperimentazione proposta, per quanto riguarda il medicinale, l'associazione con altri farmaci, l'indicazione proposta, la forma farmaceutica, la via di somministrazione, la posologia, la durata del trattamento e la tipologia della popolazione in studio.

E' altresì opportuno che la segreteria del Comitato etico verifichi che la delibazione sia stata rilasciata da una struttura ove opera un Comitato etico legittimato a tale attività (D.M. 15 luglio 1997).

Nulla osta che, al fine di abbreviare i tempi che intercorrono tra l'avvio delle procedure autorizzative ed il completamento delle stesse:

a) gli uffici amministrativi delle strutture presso le quali si svolgeranno le sperimentazioni diano avvio all'esame di eventuali convenzioni e/o di altri atti amministrativi relativi alla sperimentazione per la quale è stata richiesta la delibazione;

b) qualora il medicinale sia di nuova istituzione, copia della domanda concernente l'attuazione delle disposizioni del decreto ministeriale 28 luglio 1977 sia inviata, oltre che al Ministero, contemporaneamente anche all'Istituto superiore di sanità, corredata degli allegati previsti dal citato decreto e successive modifiche.

L'avvio della sperimentazione resta, tuttavia, subordinato al rilascio della delibazione e all'approvazione del protocollo da parte dei Comitati etici o, nel caso di cui alla lettera b), alla pronuncia del Ministero successiva agli accertamenti dell'Istituto superiore di sanità.

3) DOCUMENTAZIONE DA PRESENTARE AI FINI DELLA ESENZIONE DAGLI ACCERTAMENTI DELL'ISS

Nell'allegato 1 è riportata la documentazione da presentare al Ministero della Sanità o al Comitato etico competente ai fini del rilascio dell'esenzione dagli accertamenti dell'ISS.

Si invitano pertanto i proponenti le sperimentazioni a voler trasmettere al Ministero o al Comitato etico la documentazione indicata nell'allegato 1 e 1 bis,

per richiedere la delibazione di notorietà, ovvero la pronuncia circa il riconoscimento del farmaco quale prodotto di non nuova istituzione.
I proponenti sono, inoltre, invitati a sottoporre, per le pratiche di competenza del Ministero, alla valutazione del Ministero stesso i soli emendamenti che riguardino gli elementi che possono essere rilevanti nel determinare il giudizio di notorietà sul farmaco, specificati nell'art.1 del decreto ministeriale 28 luglio 1977 (posologia, forma farmaceutica, via di somministrazione, associazioni con altri farmaci, indicazioni, ecc., come indicato nell'allegato 1 ter).

4) SPERIMENTAZIONI DI FASE IV

Per la definizione delle fasi delle sperimentazioni, si rinvia all'allegato 1 quater.
Ai sensi di tale allegato, per studi di fase IV si intendono: "*gli studi condotti dopo la commercializzazione del(i) prodotto(i) medicinale(i) (...) sulla base delle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio (per esempio, farmacovigilanza o valutazione del valore terapeutico). Gli studi clinici miranti ad indagare, ad esempio, nuove indicazioni, nuove vie di somministrazione o nuove associazioni, vanno considerati come studi su nuovi prodotti medicinali*", cioè non ancora autorizzati all'immissione in commercio e quindi vanno considerati come studi di fasi precedenti alla IV.
Qualora un medicinale, già autorizzato all'immissione in commercio (AIC) ma non ancora commercializzato, sia utilizzato in una sperimentazione per la stessa indicazione, posologia, ecc. riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (RCP) di registrazione, la fase di tale sperimentazione si configura come fase precedente alla IV.
Nel caso si ritenga necessario procedere ad una sperimentazione di fase IV, il proponente è tenuto a trasmettere al Ministero la documentazione e le informazioni previste nell'allegato 10 e 10 bis alla presente Circolare, tra cui il protocollo sperimentale nella versione approvata dal Comitato etico coordinatore, nel caso di ricerche multicentriche.
E' inoltre opportuno che sia dimostrata la necessità di tali sperimentazioni e siano illustrati i benefici sanitari associati all'effettuazione di detti studi.

La pronuncia del Ministero sulle sperimentazioni di fase IV riveste aspetti diversi rispetto a quella delle fasi precedenti, in quanto il decreto ministeriale 4 dicembre 1990 (G.U. n. 297 del 21 dicembre 1990) prevede che il Ministero possa determinare il non luogo a procedere della sperimentazione, motivando il proprio dissenso.
Tale dissenso può essere espresso anche in periodo successivo ai 30 giorni che debbono intercorrere tra la ricevuta comunicazione da parte del Ministero e l'avvio della sperimentazione.
Le disposizioni, di cui al presente paragrafo, si applicano anche alle sperimentazioni di fase IV relative alla revisione periodica dell'efficacia dei medicinali di cui all'art. 4 della legge 14 ottobre 1999, n.362 "Disposizioni urgenti in materia sanitaria" (G.U. 20 ottobre 1999, n.247).

5) COMUNICAZIONI DA INVIARE AL MINISTERO DELLA SANITA'

Ai sensi del decreti ministeriali del marzo 1998 le comunicazioni da inviare a questo Dipartimento sono:

I) da parte dello sponsor:
a) comunicazione di inizio sperimentazione di fase I, II, III, IV, bioequivalenza e biodisponibilità, per singolo centro (all.2);
b) comunicazione di rinuncia/interruzione alla sperimentazione, per singolo centro (all.2);
c) comunicazione di completamento della sperimentazione, per singolo centro (all.2);
d) comunicazione di rinuncia /interruzione alla sperimentazione in toto (all.3);
e) comunicazione di completamento della sperimentazione in toto (all.3);
f) trasmissione della sintesi dei risultati ottenuti dalla sperimentazione (all.3).

II) da parte dei responsabili delle strutture sanitarie o di ricerca, ove hanno sede i Comitati etici, anche per il tramite della persona dai suddetti responsabili designata:

a) comunicazione della delibera di istituzione del Comitato etico e sue eventuali modifiche (all.4);

III) da parte dei responsabili delle strutture sanitarie o di ricerca, ove opera lo sperimentatore coordinatore, anche per il tramite della persona dai suddetti responsabili designata:

a) comunicazione della decisione sul giudizio di notorietà (all.5);
b) comunicazione della decisione sulla valutazione del protocollo delle sperimentazioni di fase I, II, III, bioequivalenza, biodisponibilità (all.6)
c) comunicazione della decisione sulla valutazione del protocollo delle sperimentazioni di fase IV (all.7).

IV) da parte dei responsabili delle strutture sanitarie o di ricerca "satelliti" che partecipano ad una sperimentazione multicentrica, anche per il tramite della persona da essi designata:

a) comunicazione della decisione sulla valutazione del protocollo delle sperimentazioni di fase I, II, III, bioequivalenza, biodisponibilità (all.6)
b) comunicazione della decisione sulla valutazione del protocollo delle sperimentazioni di fase IV (all.7).

V) da parte dei responsabili delle strutture private riconosciute idonee alla sperimentazione da parte delle ASL:

a) comunicazione dell'avvenuto riconoscimento(all.8).

Le comunicazioni sopraelencate devono essere conformi agli allegati 2-8 alla presente circolare e dovranno essere inviate, dalla 2 alla 7, per via telematica (per gli Sponsor e i Comitati etici che sono provvisti del necessario collegamento) e, fino a nuove disposizioni, anche per via cartacea, mentre la n.8 dovrà essere inviata solo per via cartacea.

6) REGISTRI MINISTERIALI, OSSERVATORIO TELEMATICO SULLE SPERIMENTAZIONI, MODALITA'DI ACCESSO AL SISTEMA PER I COMITATI ETICI, GLI SPONSOR E GLI ASSESSORATI REGIONALI

I decreti ministeriali 18 marzo 1998 e 19 marzo 1998 prevedono l'istituzione di alcuni registri presso questo Dipartimento.
I registri istituiti ai sensi dei decreti suddetti sono:
1) Il registro dei Comitati etici;
2) Il registro dei giudizi di notorietà;
3) Il registro delle sperimentazioni;
4) Il registro dei centri privati.

I registri, predisposti in modo da essere compilati e consultati per via telematica, costituiranno la Banca dati della sperimentazione clinica (**Osservatorio Nazionale**), alla quale potranno accedere, ciascuno per quanto di competenza, le Regioni, i Comitati etici e gli Sponsor.
I più importanti requisiti che caratterizzano il progetto sono:

- Massima affidabilità e tempestività del sistema e delle comunicazioni, compresa la possibilità di una evidenziazione automatica nel caso di inserimento dati riguardanti procedure difformi alla normativa vigente.
- Adozione di livelli di sicurezza sulle informazioni e sull'accesso al sistema, evitando rischi particolarmente rilevanti in termini di riservatezza delle informazioni trattate.
- Circolarità delle informazioni sulle sperimentazioni, limitatamente ai Comitati etici coinvolti.

Tutte le informazioni raccolte tramite le comunicazioni di cui al punto 5) serviranno a costituire la Banca dati di cui sopra.
Per collegarsi con il sito ministeriale dei registri, è necessario digitare l'indirizzo internet:
htpp://www.sanita.it/farmaci/sperclin/sperclin.htm
In questo sito è riportata la richiesta di abilitazione (all.9) per l'accesso e l'utilizzo del sistema e ulteriori dettagli. Tale richiesta, che prevede

l'individuazione di una persona responsabile dell'utilizzazione del sistema informativo sulle Sperimentazioni Cliniche, deve essere trasmessa per via cartacea (carta intestata, debitamente firmata dal responsabile legale della struttura e dal responsabile dell'utilizzazione di tale sistema informativo) al seguente indirizzo:

Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza
Segreteria scientifica del Direttore
"Accesso registri per le sperimentazioni"
Piazzale dell'Industria, 20
00144 Roma

Gli assessorati Regionali e delle Provincie Autonome di Trento e Bolzano, con competenza in materia sanitaria, potranno accedere ai dati dell'Osservatorio, relativo alla propria Regione o Provincia Autonoma, richiedendo la password come sopraindicato. Tale possibilità potrà consentire l'istituzione del registro dei Comitati etici operanti nei propri ambiti territoriali, ai sensi dell' art.11 del decreto legislativo n. 229 del 19 giugno 1999, pubblicato nel supplemento ordinario n.132/L alla Gazzetta Ufficiale n.165 del 16 luglio 1999, recante "Norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale, a norma dell'art.1 della legge 30 novembre 1998, n.419", che ha introdotto nel decreto legislativo 30 dicembre 1992 n. 502 e successive modifiche l'art. 12 bis.
Si richiama l'attenzione sulle normative vigenti in materia di protezione dei dati riservati e di segreto industriale, tra cui il decreto legislativo 19 marzo 1996, n. 198, art.14.
Si richiama altresì l'attenzione del responsabile dell'accesso al sistema, affinché adotti tutte le precauzioni onde evitare che tali informazioni vengano divulgate.
In seguito a regolare richiesta, il Ministero rilascerà la chiave di accesso al sistema.

7) FARMACOVIGILANZA

Si conferma la necessità di attenersi agli obblighi di Farmacovigilanza previsti dalla normativa vigente (decreto legislativo 18 febbraio 1997, n° 44, pubblicato nel supplemento ordinario n° 49/L alla gazzetta ufficiale n° 54 del 6 marzo 1997 e decreto ministeriale 15 luglio 1997).
Le relative comunicazioni debbono essere trasmesse all'Ufficio Farmacovigilanza di questo Dipartimento.

8) SPERIMENTAZIONI CLINICHE CON PARTICOLARI MEDICINALI

a) Terapia genica.
Le sperimentazioni tramite prodotti per terapia genica debbono essere eseguite conformemente alle specifiche linee guida dell'Istituto superiore di sanità, pubblicate sul "Notiziario dell'Istituto superiore di sanità" vol. 9, n° 10 del mese di ottobre 1996 (e successivi aggiornamenti), ed in conformità alle norme vigenti nel settore (D.L.vo 3 marzo 1993 n° 91 "Attuazione della direttiva 90/219/CEE concernente l'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati", pubblicato nel supplemento ordinario n° 34 alla gazzetta ufficiale n° 78 del 3 aprile 1993; direttiva 90/220/CEE del 23 aprile 1990, gazzetta ufficiale CEE n. L. 239 del 28 agosto 1991). Tali sperimentazioni saranno sottoposte dal Ministero al parere dell'Istituto superiore di sanità.

b) Terapia cellulare somatica.
Per le sperimentazioni con questi medicinali è necessario seguire le specifiche linee guida dell'I.S.S. per l'avvio degli studi clinici con cellule umane viventi per la terapia cellulare somatica di cui al Notiziario dell'Istituto superiore di sanità, Vol. 10, N. 5, maggio 1997 e successivi aggiornamenti. Tali sperimentazioni saranno sottoposte dal Ministero al parere dell'Istituto superiore di sanità.

c) Medicinali per la cui produzione siano stati utilizzati materiali di origine bovina.
A questi medicinali si applica quanto previsto dal decreto del Ministro della Sanità 20 gennaio 1999, pubblicato nella gazzetta ufficiale n. 31 dell'8 febbraio 1999, e successive modifiche. La documentazione da trasmettere ai sensi del richiamato decreto deve essere esplicitamente indirizzata, all'Ufficio Farmacovigilanza, sottocommissione Farmacovigilanza, presso il Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Sanità.

d) Sperimentazioni con medicinali somministrati tramite dispositivi medici.
Oltre a quanto previsto dalla presente Circolare relativamente al medicinale in sperimentazione, è necessario che il dispositivo destinato a somministrare la sostanza sia conforme a quanto previsto dalla direttiva 93/42/CEE del Consiglio del 14 giugno 1993 concernente i dispositivi medici, pubblicata nella gazzetta ufficiale delle Comunità Europee n. L. 169, del 13 luglio 1993, e recepita con decreto legislativo 24 febbraio 1997, n° 46, pubblicato nel supplemento ordinario n° 49/L alla gazzetta ufficiale n° 54 del 6 marzo 1997.
Pertanto, prima dell'avvio della sperimentazione, il proponente deve munirsi dei necessari riconoscimenti di conformità del dispositivo alla ricordata direttiva, che, per quanto di competenza del Ministero della Sanità, vengono rilasciati dal Dipartimento delle professioni sanitarie, delle risorse umane e tecnologiche in sanità e dell'assistenza sanitaria di competenza statale.

9) PRODUZIONE DEI MEDICINALI IN SPERIMENTAZIONE

Anche ai medicinali destinati alla sperimentazione clinica si applica quanto previsto dalle norme vigenti in materia di fabbricazione dei medicinali e dalle norme comunitarie di buona prassi di fabbricazione (G.M.P.).
Nei casi in cui debbano essere utilizzate prassi diverse, per le peculiarità richieste da prodotti in fasi iniziali di sperimentazione, è necessario seguire le

indicazioni di cui all'allegato 13 alla 'Guida alle norma di buona fabbricazione delle specialità medicinali', che interpreta i principi e le direttrici sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano, di cui alla direttiva 91/356/CEE del 13 giugno 1991.
Per quanto riguarda la conservazione di campioni sperimentali, si deve far riferiemnto a quanto previsto dall'allegato 1 al decreto ministeriale 15 luglio 1997, paragrafo 5.14.5.

10) IMPORTAZIONE DEI MEDICINALI IN SPERIMENTAZIONE

Ai fini dell'importazione dei medicinali da utilizzare per le sperimentazioni, è necessario corredare il relativo dossier di importazione con copia autentica della delibazione e del parere favorevole del Comitato etico.
Tale documentazione deve essere presentata ai competenti Uffici periferici o centrali del Ministero, come previsto ai sensi della normativa vigente.

11) CENTRI DI SPERIMENTAZIONE

Le sperimentazioni di ogni fase possono essere effettuate negli ospedali pubblici o in quelli ad essi equiparati (art. 41, Legge 833/78), negli enti di ricerca (art. 40, Legge 833/78), nelle Università e negli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, sia pubblici che privati, ai sensi dei decreti ministeriali 27 aprile 1992 e 13 maggio 1999.
Le sperimentazioni di fase II e III possono essere condotte presso le strutture non ospedaliere delle aziende sanitarie locali, quando non sia possibile o opportuna la loro esecuzione presso le strutture ospedaliere o universitarie e purchè siano ritenute idonee alla sperimentazione dalla direzione sanitaria dell'azienda stessa. Le predette strutture dovranno essere in possesso dei requisiti minimi di cui al decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997. Ogniqualvolta una di queste strutture territoriali effettui una sperimentazione clinica, deve esserne data comunicazione, da parte del direttore generale dell'azienda sanitaria locale, al Ministero della Sanità (art. 2, comma 2, decreto ministeriale 13 maggio 1999).

I centri privati, ai sensi del decreto ministeriale 19 marzo 1998, possono effettuare sperimentazioni cliniche solo se riconosciuti idonei alla sperimentazione da parte della ASL competente per territorio.
L'art.1 del suddetto decreto definisce i criteri che devono soddisfare le strutture private che effettuino studi di fase I sui volontari sani, studi di bioequivalenza e biodisponibilità, mentre l'art.2 stabilisce quali centri privati possono effettuare gli studi di fase I sui pazienti, le fasi II e III.
Si ricorda che, per le sperimentazioni di fase IV, l'utilizzazione di centri al di fuori di ospedali ed istituti pubblici è prevista ai sensi del decreto ministeriale 4 dicembre 1990 solo per esigenze di sanità pubblica che valgano a motivare una espressa richiesta in tal senso da parte del Ministero della Sanità.
I centri clinici che conducono sperimentazioni tramite prodotti di terapia genica, debbono possedere le caratteristiche di cui alla normativa riportata nel precedente paragrafo 7, lettera b) e successivi aggiornamenti.

12) CONCLUSIONI

Ogni domanda che pervenga al Ministero della Sanità o al Comitato etico competente, successivamente al 60° giorno dalla data di pubblicazione della presente circolare nella gazzetta ufficiale della Repubblica Italiana, in difformità a quanto indicato nella circolare stessa e nei relativi allegati, dovrà essere ritenuta formalmente inidonea e restituita al proponente per il relativo perfezionamento.
Il Ministero della Sanità e i Comitati etici competenti hanno comunque facoltà di richiedere ulteriore documentazione qualora la ritengano utile.
Nei casi di competenza ministeriale, la data di ricezione di una domanda completa e corretta in tutte le sue parti determinerà l'ordine cronologico di valutazione della sperimentazione.

La presente circolare sarà pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Il dirigente generale
del Dipartimento per la valutazione
dei medicinali e la farmacovigilanza
MARTINI

ELENCO ALLEGATI

All. 1	Domanda di delibazione.
All. 1 bis	Schema riassuntivo per la domanda di delibazione.
All. 1 ter	Valutazione di emendamenti/integrazioni ai fini della delibazione.
All. 1 quater	Definizione degli studi clinici.
All. 2	Comunicazioni inizio sperimentazione di fase I, II, III, IV, bioequivalenza e biodisponibilità, per singolo centro. Comunicazione di rinuncia /interruzione alla sperimentazione di fase I, II, III, IV, bioequivalenza e biodisponibilità, per singolo centro. Comunicazione di completamento della sperimentazione di fase I - II - III, IV, bioequivalenza e biodisponibilità, per singolo centro.
All.3	Comunicazione di completamento, rinuncia /interruzione della sperimentazione di fase I, II, III, IV, bioequivalenza e biodisponibilità in toto. Comunicazione della sintesi dei risultati ottenuti dalla sperimentazione.
All.4	Comunicazione della delibera di istituzione del Comitato etico e sue eventuali modifiche.
All.5	Comunicazione della decisione sul giudizio di notorietà.
All.6	Comunicazione della decisione sulla valutazione del protocollo delle sperimentazioni di fase I, II, III, bioequivalenza e biodisponibilità.
All.7	Comunicazione della decisione sulla valutazione del protocollo delle sperimentazioni di fase IV.
All.8	Comunicazione relativa ai centri privati riconosciuti idonei alla sperimentazione clinica.
All.9	Richiesta per ottenere la password per l'accesso al sistema dei registri informatizzati.
All. 10	Documentazione da presentare per le sperimentazioni di fase IV.
All. 10 bis	Schema riassuntivo per la domanda relativa agli studi di fase IV.

Allegato 1

Domanda e relativa documentazione da trasmettere al Ministero della Sanità o al Comitato etico ai fini del riconoscimento di prodotto di non nuova istituzione (delibazione) (per gli studi di fase I*, II, III, bioequivalenza e biodisponibilità).

(*trattasi di studi di fase I per i quali esistono già dati clinici di sicurezza e sulla base dei quali lo sponsor non ritiene siano necessari gli accertamenti dell'ISS)

La domanda di riconoscimento di prodotto di non nuova istituzione, deve essere firmata dal legale rappresentante (o da un suo delegato) della Ditta/Ente proponente che funge da sponsor della sperimentazione.
Nei casi di competenza ministeriale, deve essere redatta in carta da bollo e inviata al Ministero della Sanità, Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza, Ufficio Sperimentazione Clinica, corredata della ricevuta di versamento della tariffa, ove prevista, ai sensi dell'allegato 1 al decreto ministeriale 22 dicembre 1997 (G.U.n.33 del 10 febbraio 1998).
Essa deve precisare:

titolo del piano clinico generale; nome o sigla del medicinale; classe farmacologica di appartenenza; principio attivo; codice ATC (almeno di 1° e 2° livello) proposto per l'indicazione per la quale si esegue la sperimentazione; codice di identificazione del piano clinico generale al quale dovranno far riferimento tutti i relativi protocolli sperimentali da sottoporre al Comitato etico; fase della sperimentazione (I, II, III, bioequivalenza, biodisponibilità - v. all. 1 quater); indicazione proposta ed indicazioni eventualmente già autorizzate in Italia o in altri Stati.

Alla domanda deve essere allegata una apposita dichiarazione di:

- assunzione delle responsabilità connesse con il piano clinico generale; nome, titolo ed indirizzo del responsabile medico aziendale del piano clinico generale;
- assunzione degli oneri finanziari relativi agli studi afferenti al piano clinico generale, da cui risulti che non gravano né sul S.S.N., né sui pazienti;
- copertura assicurativa per i soggetti in studio, da sottoporre all'approvazione del Comitato Etico;
- status registrativo all'estero;
- conformità della produzione del prodotto oggetto di sperimentazione alle norme vigenti in materia di buona pratica di produzione, oppure alle indicazioni di cui all'allegato 13 alla 'Guida alle norma di buona fabbricazione delle specialità medicinali' di cui al paragrafo 9 della Circolare, spiegandone le motivazioni;

- assenza nella composizione e in tutte le fasi di preparazione del farmaco in studio di materiali di origine bovina. (In caso contrario, dichiarazione che viene seguita la procedura di cui al decreto ministeriale 20 gennaio 1999 o, se detta procedura è stata già completata, comunicazione e copia dei relativi risultati).

Deve, altresì, essere allegata una sintesi dei dati di farmacovigilanza, ove esistenti, nonché l'assicurazione di comunicare alla struttura che rilascia il giudizio di notorietà ogni reazione avversa seria e inattesa associata con la somministrazione del farmaco, nonché ogni altra notizia che possa modificare la delibazione.

La domanda deve, inoltre, recare in allegato:

I Investigator's Brochure aggiornata e redatta secondo le linee guida I.C.H./G.C.P.;

II a firma del medico aziendale responsabile della sperimentazione:

a) dichiarazione che gli studi clinici, afferenti al piano generale di sperimentazione, saranno condotti secondo la G.C.P., solo dopo l'approvazione, da parte dei Comitati etici, del protocollo sperimentale e del testo del consenso informato redatti secondo la G.C.P. e degli altri documenti previsti dalla G.C.P. stessa;

b) sintetica descrizione dei seguenti elementi fondamentali relativi al prodotto da utilizzare ed al piano clinico generale (indicando tra parentesi, ove appropriato, le pagine dell'Investigator's Brochure o di altra eventuale documentazione in cui sono descritti i relativi dettagli):

Prodotto in studio

- nome e descrizione del prodotto in studio e delle eventuali associazioni con altri prodotti: esatta composizione quali-quantitativa in principi attivi, eccipienti ed altri accessori che saranno impiegati nella forma farmaceutica che si intende sottoporre a sperimentazione clinica. Meccanismi d'azione del farmaco; confronto con altri farmaci standard della stessa classe e breve discussione sui vantaggi e svantaggi del farmaco in studio. Interazioni con gli altri farmaci che eventualmente verranno utilizzati nella sperimentazione o comunque nel trattamento dei pazienti in studio, se noti. Eventuali approvazioni/autorizzazioni alla sperimentazione e registrazioni in Italia ed all'estero;
- <u>riassunto schematico</u> dei risultati ottenuti da studi preclinici, con particolare riferimento agli aspetti tossicologici, aventi potenzialmente una certa rilevanza

clinica e dei risultati ottenuti da studi clinici importanti per lo studio in questione, indicando il numero di soggetti che hanno completato studi e fasi precedenti e precisando il dosaggio massimo usato.

Farmacocinetica umana:

dovranno essere forniti dati sull'assorbimento, sulla distribuzione, sul metabolismo e sull'escrezione riguardanti la dose proposta e la via di somministrazione e, se disponibili, anche per altre dosi e vie di somministrazione.

Dovranno essere tenuti in considerazione i seguenti punti, ove possibile:

- confronto tra i parametri farmacocinetici umani ed animali, in particolare modo per le specie utilizzate in studi tossicologici;
- effetti del dosaggio, della via di somministrazione, dell'età, del sesso, della razza e del cibo sulla biodisponibilità;

- riassunto dei rischi e dei benefici noti e potenziali sui soggetti umani, se esistono, con i dati aggiornati sulle reazioni avverse;

Piano clinico generale

- descrizione e giustificazione della via di somministrazione, del dosaggio, della posologia e del/i periodo/i di trattamento; il dosaggio massimo giornaliero proposto e la durata massima del trattamento;
- descrizione della popolazione in studio (principali criteri di inclusione ed esclusione);
- riferimenti a lavori e dati che sono fondamentali per il piano clinico generale e che forniscono una base di partenza per lo studio stesso;
- descrizione dettagliata degli obiettivi e dello scopo del piano clinico generale (indicare, tra l'altro, la fase della sperimentazione proposta e l'indicazione proposta);
- indicazione dei criteri per l'interruzione del trattamento;

c) informazioni amministrative ed altro:

- centri italiani partecipanti allo studio, e se lo studio fa parte di una multicentrica internazionale.
- data prevista di inizio del 1° studio;
- trenta copie della scheda riassuntiva, come da allegato;

Inoltre, per quanto riguarda i <u>radiofarmaci</u>, devono essere forniti:

- i dettagli relativi a MBq utilizzati (dose singola, dose totale, n° delle dosi, intervallo tra le dosi);
- emivita fisica e biologica;

- dose equivalente mSv, ecc.;
- le specifiche in caso di KIT;
- dichiarazione che, ai sensi dell'art. 108 del D.L.vo 230/95, la ricerca non sarà condotta su donne sane in età fertile, salvo i casi in cui la gravidanza possa essere sicuramente esclusa;
- dichiarazione che tutte le attività connesse con il farmaco in sperimentazione e con la sperimentazione stessa, sono condotte in ottemperanza alle normative nazionali ed agli orientamenti comunitari in tema di radiofarmaci.

N.B.:

Ogni richiesta di delibazione deve essere relativa ad un solo farmaco e, per quel farmaco, deve essere relativa ad una sola indicazione, una sola associazione di farmaci, una sola via di somministrazione. Nel caso di più di una richiesta relativa allo stesso farmaco già delibato o già sottoposto alla delibazione, per le quali il Ministero o il Comitato etico ha comunque già espresso un parere o ha risposto al proponente, si debbono indicare esplicitamente i riferimenti della avvenuta delibazione o risposta (da allegare in copia).

Si ricorda che nel presentare una domanda, il proponente deve comunque allegare eventuali esiti sfavorevoli all'esenzione sullo stesso medicinale, espressi dalle autorità competenti nei dodici mesi precedenti alla presentazione della domanda (art.4, comma 2, decreto ministeriale 18 marzo 1998).

La domanda di delibazione, nei casi di competenza ministeriale, e la relativa documentazione, deve essere trasmessa a:

Ministero della Sanità
Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza
Ufficio Sperimentazione Clinica dei Farmaci
Piazzale dell'Industria, 20
00144 Roma

Allegato 1 bis

PARTE RISERVATA ALL'UFFICIO:

N.ro cronologico: ***Data di ricezione:***

SCHEMA RIASSUNTIVO PER LA RICHIESTA DELL'ESENZIONE DAGLI ACCERTAMENTI DELL'ISS PER GLI STUDI DI FASE I-II-III, BIOEQUIVALENZA E BIODISPONIBILITA' E PER LE RICHIESTE DI FASE I-comma C (nei casi di competenza ministeriale)

ditta/sponsor:

titolo del piano clinico generale:

codice identificativo del piano clinico generale:

specialità' medicinale (nome o sigla):

principio/i attivo/i:

codice CAS (ove disponibile):

classe farmacologica di appartenenza:

codice ATC proposto (secondo codifica OMS):

codice ICD:

fase della sperimentazione clinica:

indicazione proposta:

forma farmaceutica (secondo codifica CPMP):

via di somministrazione (secondo codifica CPMP):

durata del trattamento:

schema di trattamento:

dose massima giornaliera:

dose massima per singola somministrazione:

posologia:

eventuali associazioni:

AIC in Italia sì ❍ / no ❍
all'estero sì ❍ / no ❍ **Paesi esteri:**

indicazione dell'AIC, posologia, via di somministrazione e forme farmaceutiche autorizzate:

precedenti approvazioni/autorizzazioni alla sperimentazione per la stessa indicazione proposta:

in Italia sì ❍ / no ❍
all'estero sì ❍ / no ❍

precedenti studi clinici completati per l'indicazione proposta

codice identificativo dello studio clinico	fase dello studio	n.ro sogg. effettivamente trattati	dosaggio/ die	forma farmac.	via di somm.ne	durata del tratt.to	risultati

obiettivo/i dello/degli studio/i:

tipologia dei soggetti da arruolare (specificare se pazienti o volontari sani):

principali criteri di inclusione/esclusione:

n.ro dei soggetti da arruolare:

eventuale terapia concomitante:

<u>Compilare solo nel caso di radiofarmaci:</u>

uso diagnostico ❍ uso terapeutico ❍

dose singola MBq:

dose totale MBq:

n° delle dosi:

intervallo tra le dosi:

emivita fisica:

emivita biologica:

dose equivalente mSv:
dose singola:

dose totale **tessuto emopoietico**
tessuto gonadico
organo bersaglio

in caso di KIT, fornire le necessarie specifiche relativamente alla:

molecola
radionuclide
legante

firma del medico aziendale (o della struttura proponente) responsabile:

si trasmette in 30 copie

PARTE RISERVATA ALL'UFFICIO:

Osservazioni/parere dell'Ufficio:

Parere motivato del Comitato Etico Nazionale o della CUF o del Comitato etico locale (fav. al giudizio di notorietà; non fav. al giudizio di notorietà; si richiedono gli accertamenti dell'I.S.S. sulla composizione e l'innocuità del prodotto; si richiedono pareri specifici all'I.S.S.):

Allegato 1 ter

Domanda di valutazione di emendamenti/integrazioni ai fini della delibazione.

La domanda deve essere trasmessa a firma del rappresentante legale (o di un suo delegato) della Ditta/Ente che funge da sponsor della sperimentazione.

Gli emendamenti debbono essere trasmessi al Ministero o al Comitato etico, con i limiti indicati nella circolare cui è annesso il presente allegato.

La richiesta deve far riferimento alla domanda di delibazione cui si riferisce, la data in cui essa è stata spedita o depositata, il codice di riferimento della sperimentazione, il n° di riferimento assegnato dal Ministero o dal Comitato etico (se comunicato dal Ministero o dal Comitato etico stesso).

Nei casi di competenza ministeriale, la richiesta di valutazione di emendamenti o di integrazioni sarà valutata secondo l'ordine cronologico di arrivo della stessa, insieme alla domanda di delibazione alla quale gli emendamenti si riferiscono (ove essa non sia stata già valutata).

Debbono essere trasmessi solo emendamenti e/o integrazioni che possano modificare il giudizio di notorietà del farmaco, con particolare riferimento alla sua innocuità e composizione, quali quelli relativi:
- alla fase dello studio;
- al medicinale in studio;
- alle indicazioni proposte;
- alla posologia e durata del trattamento;
- alle associazioni con altri farmaci;
- alla forma farmaceutica;
- alle vie di somministrazione;
- ai criteri generali di inclusione ed esclusione.

N.B.: L'emendamento o l'integrazione deve essere chiaramente ed inequivocabilmente in evidenza rispetto a quanto è stato già trasmesso precedentemente.
Ove appropriato, si deve omettere di ritrasmettere il testo completo cui si riferisce l'emendamento o l'integrazione.

Allegato 1 quater

Definizione degli studi clinici.

In questo contesto, per studio clinico su medicinale/i si intende ogni studio sistematico sull'uomo, sia paziente che volontario non-paziente, al fine di scoprire o verificare gli effetti e/o di identificare ogni reazione avversa al/i prodotto/i in esame, e/o di studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione al fine di accertarne l'efficacia e la sicurezza.
Gli studi clinici vengono generalmente classificati in fasi dalla I alla IV. Non è possibile tracciare confini precisi tra le singole fasi, ed esistono al riguardo opinioni discordi sui dettagli e sulla metodologia. Qui di seguito vengono in breve definite le singole fasi, in base alle finalità relative allo sviluppo clinico dei prodotti medicinali.

a) Fase I.

Primi studi su un nuovo principio attivo condotti nell'uomo spesso su volontari sani. Lo scopo è quello di fornire una valutazione preliminare sulla sicurezza ed un primo profilo della farmacocinetica e della farmacodinamica del principio attivo nell'uomo.

b) Fase II.

Studi terapeutici pilota. Lo scopo è quello di dimostrare l'attività e di valutare la sicurezza a breve termine di un principio attivo in pazienti affetti da una malattia o da una condizione clinica per la quale il principio attivo è proposto. Gli studi vengono condotti su un numero limitato di soggetti e spesso, in uno stadio più avanzato, secondo uno schema comparativo (es. controllato con placebo). Questa fase ha anche lo scopo di determinare un appropriato intervallo di dosi e/o schemi terapeutici e (se possibile) di identificare il rapporto dose/risposta, al fine di fornire le migliori premesse per pianificare studi terapeutici più estesi.

c) Fase III.

Studi su gruppi di pazienti più numerosi (e possibilmente diversificati) al fine di determinare il rapporto sicurezza/efficacia a breve e lungo termine delle formulazioni del principio attivo, come pure di valutarne il valore terapeutico assoluto e relativo. L'andamento e le caratteristiche delle più frequenti reazioni avverse

devono essere indagati e si devono esaminare le specifiche caratteristiche del prodotto (es. interazioni clinicamente rilevanti tra farmaci, fattori che inducono differenti risposte, quali l'età, ecc.). Il programma sperimentale dovrebbe essere preferibilmente a doppio cieco randomizzato, ma altri disegni possono esser accettabili, come, ad esempio, nel caso di studi a lungo termine sulla sicurezza. Generalmente le condizioni degli studi dovrebbero essere il più possibile vicine alle normali condizioni d'uso.

d) Fase IV.

Studi condotti dopo la commercializzazione del/i prodotto/i medicinale/i. Gli studi di fase IV sono condotti sulla base delle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio (per esempio, farmacovigilanza o valutazione del valore terapeutico). Dopo che un prodotto è stato posto sul mercato, gli studi clinici miranti ad indagare, ad esempio, nuove indicazioni, nuove vie di somministrazione o nuove associazioni, vanno considerati come studi su nuovi prodotti medicinali.

Allegato 2

Comunicazione dell'inizio sperimentazione di fase I, II, III, IV, bioequivalenza e biodisponibilità, **per singolo centro** (da inviare entro 30 giorni).
Comunicazione di rinuncia/interruzione alla sperimentazione di fase I, II, III, IV, bioequivalenza e biodisponibilità, **per singolo centro** (da inviare entro 30 giorni).
Comunicazione di completamento della sperimentazione di fase I, II, III, IV, bioequivalenza e biodisponibilità, **per singolo centro** (da inviare entro 30 giorni).

Le comunicazioni devono essere inviate dalla Ditta/Ente che funge da sponsor della sperimentazione, per ogni centro che prende parte alla sperimentazione.
Nel caso di trasmissione telematica, sarà necessario compilare la scheda seguente, limitatamente ai campi applicabili, seguendo le istruzioni dettagliate nel sito Web, indicato nella presente circolare.
N.B. La seguente scheda, nel sistema telematico, deve essere "agganciata", come indicato da apposite icone di istruzioni presenti nello stesso sito, ai dati riguardanti la specifica sperimentazione cui si riferisce la comunicazione.

DATI RELATIVI ALL'AVVIO DELLA SPERIMENTAZIONE NEL CENTRO:	
Data arruolamento del 1° soggetto	
Numero di soggetti previsti per il centro	
DATI RELATIVI ALLA CONCLUSIONE DELLA SPERIMENTAZIONE NEL CENTRO:	
Data rinuncia alla sperimentazione	
Data interruzione della sperimentazione	

Cause rinuncia/interruzione	○ Difficoltà reclutamento ○ Tossicità ○ Altro, specificare
Data di completamento della sperimentazione nel centro	
Numero di soggetti effettivamente arruolati nel centro	
Ispezione ministeriale	○ Si ○ No
Ispezione in data	

Per quanto riguarda la trasmissione per via cartacea, alla suddetta scheda dovranno essere allegate:

a) nel caso di comunicazione per inizio sperimentazione per singolo centro
1. copia della delibazione cui si riferisce la sperimentazione (nel caso di fasi I- II-III);
2. copia degli esiti degli accertamenti dell'ISS per le fasi I-comma C;
3. gli estremi della comunicazione al Ministero della Sanità, nel caso di fasi IV;
4. copia della approvazione del protocollo da parte del Comitato etico relativo al centro coinvolto.

b) nel caso di comunicazione di completamento della sperimentazione per singolo centro
1. copia della comunicazione di avvio della sperimentazione trasmessa al Ministero;
2. copia della delibazione cui si riferisce la sperimentazione (nel caso di fasi I, II e III);
3. copia degli esiti degli accertamenti dell'ISS per le fasi I-comma C;
4. gli estremi della comunicazione al Ministero della Sanità, nel caso di fasi IV;
5. copia dell'approvazione del protocollo, da parte del Comitato etico relativo al centro coinvolto.

c) nel caso di comunicazione di rinuncia alla sperimentazione per singolo centro
1. copia della comunicazione di avvio della sperimentazione trasmessa al Ministero;
2. copia della delibazione cui si riferisce la sperimentazione (nel caso di fasi I, II e III);
3. copia degli esiti degli accertamenti dell'ISS per le fasi I-comma C;
4. gli estremi della comunicazione al Ministero della Sanità, nel caso di fasi IV;

5. copia dell'approvazione del protocollo, da parte del Comitato etico relativo al centro coinvolto;
6. i motivi della rinuncia.

<u>d) nel caso di comunicazione di interruzione della sperimentazione nel singolo centro</u>

1. copia della comunicazione di avvio della sperimentazione trasmessa al Ministero;
2. copia della delibazione cui si riferisce la sperimentazione (nel caso di fasi I, II e III);
3. copia degli esiti degli accertamenti dell'ISS per le fasi I-comma C;
4. gli estremi della comunicazione al Ministero della Sanità, nel caso di fasi IV;
5. copia dell'approvazione del protocollo, da parte del Comitato etico relativo al centro coinvolto;
6. i motivi nel dettaglio che hanno portato alla decisione di interrompere la sperimentazione in quel centro.

Allegato 3

Comunicazione di completamento, rinuncia/ interruzione della sperimentazione di fase I, II, III, IV, bioequivalenza e biodisponibilità, **in toto** (da inviare entro 30 giorni)
Comunicazione della sintesi dei risultati ottenuti dalla sperimentazione

Le comunicazioni devono essere inviate dalla Ditta/Ente che funge da sponsor della sperimentazione, entro 30 giorni dal completamento o interruzione o rinuncia della studio in tutti i centri.
Nel caso di trasmissione telematica, sarà necessario compilare la seguente scheda, limitatamente ai campi applicabili, seguendo le istruzioni dettagliate nel sito Web, indicato nella presente circolare.
N.B. La seguente scheda, nel sistema telematico, deve essere "agganciata", come indicato da apposite icone di istruzioni presenti nello stesso sito, ai dati riguardanti la specifica sperimentazione cui si riferisce la comunicazione.

DATI RELATIVI ALLA CONCLUSIONE DELLA SPERIMENTAZIONE:	
Data interruzione	
Data rinuncia	
Cause rinuncia/interruzione	O Difficoltà reclutamento O Tossicità O Altro, specificare
Data completamento sperimentazione	
Numero di soggetti effettivamente arruolati in totale	
Estremi della comunicazione relativa alla sintesi dei risultati	numero comunicazione: data comunicazione:

Schema sintetico dei risultati	
File della sintesi dei risultati	
Riferimenti bibliografici delle riviste sulle quali sono stati pubblicati i risultati della sperimentazione	

Per quanto riguarda la trasmissione per via cartacea, alla suddetta scheda dovranno essere allegate:

a) nel caso di completamento della sperimentazione in toto
1. copia della delibazione cui si riferisce la sperimentazione (nel caso di fasi I, II e III);
2. copia degli esiti degli accertamenti dell'ISS per le fasi I-comma C;
3. gli estremi della comunicazione al Ministero della Sanità, nel caso di fasi IV;

b) nel caso di comunicazione di rinuncia alla sperimentazione in toto
1. copia della delibazione cui si riferisce la sperimentazione (nel caso di fasi I, II e III) ;
2. copia degli esiti degli accertamenti dell'ISS per le fasi I-comma C;
3. gli estremi della comunicazione al Ministero della Sanità, nel caso di fasi IV;
4. i motivi della rinuncia.

c) nel caso di comunicazione di interruzione della sperimentazione in toto
1. copia della delibazione cui si riferisce la sperimentazione (nel caso di fasi I, II e III);
2. copia degli esiti degli accertamenti dell'ISS per le fasi I-comma C;
3. gli estremi della comunicazione al Ministero della Sanità, nel caso di fasi IV;
4. i motivi nel dettaglio che hanno portato alla decisione di interrompere la sperimentazione.

d) nel caso di trasmissione della sintesi dei risultati
1. copia della comunicazione di completamento della sperimentazione.

Allegato 4

Comunicazione della delibera di istituzione del Comitato etico e sue eventuali modifiche

La comunicazione deve essere inviata, da parte del responsabile della struttura sanitaria o di ricerca, o da persona da egli designata, entro 30 giorni dalla costituzione del Comitato etico o da qualsiasi modifica apportata a quanto precedentemente comunicato.
Sia in caso di trasmissione telematica che di trasmissione cartacea deve essere compilata la seguente scheda:

DATI GENERALI RELATIVI AL COMITATO ETICO:	
Denominazione Comitato Etico	
Indirizzo	
C.A.P.	
Città	
Provincia	
Numero telefonico	
Numero di fax	
E-mail	@
Il C.E. opera per tutte le strutture dell'ente/istituzione che lo ha istituito	○ Si ○ No
Elencare per quali strutture, appartenenti all'ente/istituzione che ha istituito il C.E., opera il comitato stesso:	

<table>
<tr><td rowspan="7">Comitato Etico di</td><td>○ ASL</td><td></td></tr>
<tr><td>○ Azienda Ospedaliera</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">○ C.E. regionale e di provincia autonoma</td></tr>
<tr><td>○ IRCCS privato</td><td></td></tr>
<tr><td>○ IRCCS pubblico</td><td></td></tr>
<tr><td>○ Università</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">○ Altro, specificare</td></tr>
<tr><td>Comitato etico di struttura pubblica individuato dalla regione o dalla provincia autonoma ai sensi del D.M. 18 marzo 1998, quale C.E. di riferimento per le strutture che ne sono prive</td><td colspan="2">○ Si
○ No</td></tr>
<tr><td>Per tutte le strutture prive di C.E. nella regione</td><td colspan="2">○ Si
○ No</td></tr>
<tr><td>Solo per le strutture di alcune province e/o ASL, altro</td><td colspan="2">○ Si
○ No</td></tr>
<tr><td>Se SI precisare:</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>Data della Delibera di Istituzione del C.E.</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>Numero della Delibera di Istituzione del C.E.</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>Data dell'ultima delibera attualmente in vigore</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>Numero dell'ultima delibera attualmente in vigore</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>Cognome e nome del presidente del C.E.</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>Autorità che ha istituito il Comitato Etico</td><td colspan="2">○ Assessore
○ Direttore Generale
○ Presidente IRCCS o Commissario straordinario IRCCS
○ Rettore Università
○ Altro, specificare</td></tr>
</table>

Data di approvazione del regolamento	
Possesso dei requisiti minimi di cui al D.M. 15 luglio 1997	O Si O No
Possesso dei requisiti minimi di cui al D.M. 18 marzo 1998	O Si O No
Numero totale dei componenti del Comitato Etico	
Numero dei componenti dipendenti	
Numero dei componenti indipendenti	
Numero dei componenti di area scientifica	
Numero dei componenti di area non scientifica	
Data della comunicazione ufficiale al Ministero della Sanità da parte del responsabile della struttura	
Ufficio di segreteria	O Presente O Non presente
Tipo ufficio di segreteria: *(se presente)*	O Amministrativa O Scientifica O Amministrativa e Scientifica
Nome e cognome del responsabile della segreteria	
Indirizzo	
C.A.P.	
Città	
Provincia	
Numero telefonico	
Numero di fax	
E-mail	

DATI RELATIVI AL 1° COMPONENTE	
Cognome	
Nome	
Qualifica	○ Clinico ○ Biostatistico ○ Farmacologo ○ Farmacista ○ Direttore Sanitario ○ Direttore scientifico di IRCCS ○ Esperto in materia giuridica ○ Medico di medicina generale territoriale ○ Bioeticista ○ Infermiere ○ Volontario ○ Medico Legale ○ Altro, specificare:
Tipo struttura di appartenenza	○ Stessa struttura ove opera il C.E. Diversa struttura sanitaria: ○ ASL ○ Azienda ospedaliera ○ Università ○ Struttura non sanitaria ○ Istituto di ricerca ○ Altro, specificare
Tipo componente	○ Dipendente ○ Non dipendente
Area	○ Scientifica ○ Non scientifica

Per gli altri componenti ripetere la stessa scheda

Allegato 5

Comunicazione della decisione sul giudizio di notorietà

La comunicazione deve essere inviata, da parte del responsabile della struttura sanitaria o di ricerca, o da persona da egli designata, entro 30 giorni dall'avvenuta decisione.
Sia nel caso di trasmissione telematica che di trasmissione cartacea deve essere compilata la seguente scheda:

DATI GENERALI RELATIVI AL GIUDIZIO DI NOTORIETÀ	
Giudizio di notorietà	O Positivo O Negativo
Autorità competente	
Numero del registro dei giudizi di notorietà del C.E.	
Data della seduta del Comitato etico	
Data della deliberazione dell'autorità amministrativa competente	
Fase della sperimentazione	O Fase I O Fase II O Fase III O Bioequivalenza/biodisponibilità Note:
Ente o struttura proponente (sponsor)	O Azienda farmaceutica O ASL o Azienda Ospedaliera O IRCCS pubblico o privato O Associazione scientifica O Università O Altro, specificare

Denominazione ente o struttura	
Titolo del Piano Clinico Generale	
Codice di identificazione del Piano Clinico Generale	
DATI RELATIVI AI FARMACI OGGETTO DEL GIUDIZIO DI NOTORIETÀ DATI GENERALI	
Tipo sperimentazione	○ Singolo principio attivo ○ Associazione
Numero di farmaci in sperimentazione	
Codice ICD proposto	☐ Non disponibile
Indicazione proposta	
DATI RELATIVI AL FARMACO PRINCIPALE OGGETTO DEL GIUDIZIO DI NOTORIETÀ	
Specialità medicinale	
Prodotto farmaceutico	
Principio attivo	
Titolare di AIC	

Ditta produttrice	
ATC proposto	
Codice CAS	
Forma farmaceutica	
Unità posologica	
Dose massima giornaliera	
Via di somministrazione	
Durata massima del trattamento	○ giorni ○ settimane ○ mesi ○ anni
Schema posologico del trattamento	
I dati relativi agli altri farmaci dovranno essere inseriti ripetendo la scheda precedente	
DATI RELATIVI ALLA POPOLAZIONE IN STUDIO	
Numero soggetti da arruolare	
Tipo popolazione	○ Pazienti ○ Volontari sani ○ Pazienti e volontari sani
Età della popolazione *(è possibile selezionare più di una categoria)*	☐ da 0 a 12 anni ☐ da 12 a 18 anni ☐ da 18 a 65 anni ☐ oltre 65 anni
Sesso popolazione	○ Femmine ○ Maschi ○ Femmine e maschi

Principali criteri di inclusione ed esclusione	
DATI RELATIVI ALL'ATTIVAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE	
Presenza di materiale di origine bovina *(dichiarazione dello sponsor)*	○ Si ○ No
Se si, materiale esentato dalla valutazione CUF ai sensi del D.M. 20 gennaio 1999	○ Si ○ No, valutazione CUF: ○ Positiva ○ Negativa del: / /
Data prevista di inizio del 1° studio	

Allegato 6

Comunicazione della decisione sulla valutazione del protocollo delle sperimentazioni di fase I, II, III, bioequivalenza e biodisponibilità

La comunicazione deve essere inviata, da parte del responsabile della struttura sanitaria o di ricerca, o da persona da egli designata, entro 30 giorni dall'avvenuta decisione.
Nel caso di trasmissione telematica, il responsabile del centro coordinatore dovrà trasmettere sia la scheda ① che la ②, mentre i responsabili dei centri satelliti dovranno trasmettere solo la ②, che si aggancerà alla scheda ① inserita dal responsabile del centro coordinatore.
Nel caso di trasmissione cartacea sia il responsabile del centro coordinatore, sia quelli dei centri satelliti dovranno inviare entrambe le schede.

DATI GENERALI RELATIVI AL COMITATO ETICO DEL CENTRO :	
Denominazione Comitato Etico	
Indirizzo	
C.A.P.	
Città	
Provincia	
Telefono	
Fax	
Posta elettronica	
DATI GENERALI RELATIVI ALLA SPERIMENTAZIONE	
Titolo del Piano Clinico Generale	
Codice di identificazione del Piano Clinico Generale	

Ente o struttura proponente (sponsor)	
Denominazione ente o struttura	
Fase della sperimentazione	
Autorità che ha rilasciato il giudizio di notorietà	
Numero della delibazione/delibera del giudizio di notorietà	
Data di delibazione/delibera del giudizio di notorietà	
Codice di identificazione del protocollo sperimentale	
Titolo del protocollo	
Disegno dello studio sperimentale *(è possibile operare più di una scelta)*	☐ Non Controllato ☐ Controllato ☐ Non Randomizzato ☐ Randomizzato ☐ Singolo Cieco ☐ Doppio Cieco ☐ In aperto ☐ Gruppi paralleli ☐ Cross over ☐ Altro, specificare
Multicentrica	○ Si ○ No
Nazionale	○
Internazionale	○
Tipo di confronto	○ Altri farmaci ○ Placebo ○ Stesso farmaco ad altro dosaggio ○ Altro, specificare

Durata della sperimentazione	○ Giorni ○ Settimane ○ Mesi ○ Anni
DATI RELATIVI AI CENTRI PARTECIPANTI	
Centro coordinatore della sperimentazione	
Denominazione del Comitato etico del centro coordinatore	
Centri partecipanti alla Sperimentazione (da inserire solo da parte del Centro coordinatore)	
DATI RELATIVI AI FARMACI OGGETTO DELLA SPERIMENTAZIONE	
Tipo sperimentazione	
Numero di farmaci in sperimentazione	
Codice ICD proposto	
Indicazione proposta	
DATI RELATIVI AL FARMACO PRINCIPALE OGGETTO DELLA SPERIMENTAZIONE	
Specialità medicinale	
Prodotto farmaceutico	
Principio attivo	
Titolare AIC	
Ditta produttrice	
ATC proposto	
Codice CAS	
Forma farmaceutica	
Dose massima giornaliera prevista dalla delibazione	
Via di somministrazione	

Durata massima del trattamento previsto dalla delibazione	
Schema posologico previsto dalla delibazione	
Dose massima giornaliera per la sperimentazione	
Durata massima del trattamento per la sperimentazione	○ Giorni ○ Settimane ○ Mesi ○ Anni
Schema posologico del trattamento per la sperimentazione	
Terapia concomitante	
DATI RELATIVI ALLA POPOLAZIONE IN STUDIO	
Numero totale di soggetti previsti da arruolare in Italia per la sperimentazione	
Tipo popolazione per la sperimentazione	○ Pazienti ○ Volontari sani ○ Pazienti e volontari sani
Sesso popolazione per la sperimentazione	○ Femmine ○ Maschi ○ Femmine e maschi
Età della popolazione per la sperimentazione *(è possibile selezionare più di una categoria)*	☐ da 0 a 12 anni ☐ da 12 a 18 anni ☐ da 18 a 65 anni ☐ oltre 65 anni
Principali criteri di inclusione ed esclusione	
ALTRI FARMACI	
(Ripetere la stessa scheda del farmaco principale)	

DATI RELATIVI ALLA DELIBERAZIONE SULLA SPERIMENTAZIONE	
Specificare se il comitato Etico ha approvato la sperimentazione da condurre	○ presso struttura ove ha sede il Comitato Etico ○ presso altra struttura in quanto Comitato Etico regionale di riferimento ai sensi del D.M. 15 luglio 1997 art. 4 comma 2
Decisione del C.E.	○ approvazione della sperimentazione ○ non approvazione della sperimentazione
Numero del registro delle sperimentazioni del Comitato etico	
Data della deliberazione dell'autorità amministrativa competente	
Data della seduta del Comitato Etico	
Elenco dei membri del Comitato Etico presenti nella seduta di approvazione	
Spesa per paziente prevista per il singolo centro	
Cognome e nome del responsabile della struttura ove opera il Comitato etico	
Qualifica del responsabile della struttura ove opera il Comitato Etico	○ Assessore ○ Direttore Generale ○ Presidente IRCCS o Commissario straordinario IRCCS ○ Rettore Università ○ Altro, specificare
Sperimentatore principale della struttura alla quale si riferisce l'approvazione della sperimentazione	*(cognome e nome)*
Numero di soggetti previsti per il centro per il quale si rilascia l'approvazione	
Consenso informato	○ Presente ○ Assente

Allegato 7

Comunicazione della decisione sulla valutazione del protocollo delle sperimentazioni di fase IV

La comunicazione deve essere inviata, da parte del responsabile della struttura sanitaria o di ricerca, o da persona da egli designata, entro 30 giorni dall'avvenuta decisione.
Nel caso di trasmissione telematica, il responsabile del centro coordinatore dovrà trasmettere sia la scheda ① che la ②, mentre i responsabili dei centri satelliti dovranno trasmettere solo la ②, che si aggancerà alla scheda ① inserita dal responsabile del centro coordinatore.
Nel caso di trasmissione cartacea sia il responsabile del centro coordinatore, sia quelli dei centri satelliti dovranno inviare entrambe le schede.

DATI GENERALI RELATIVI AL COMITATO ETICO DEL CENTRO:	
Denominazione Comitato Etico	
Indirizzo	
C.A.P.	
Città	
Provincia	
Telefono	
Fax	
Posta elettronica	
DATI GENERALI RELATIVI ALLA SPERIMENTAZIONE	
Codice di identificazione del protocollo sperimentale	
Titolo del protocollo	

Ente o struttura proponente (sponsor)	○ Azienda farmaceutica ○ ASL o Azienda Ospedaliera ○ IRCCS pubblico o privato ○ Associazione scientifica ○ Università ○ Altro, specificare
Denominazione ente o struttura	
Disegno dello studio sperimentale *(è possibile operare più di una scelta)*	☐ Non Controllato ☐ Controllato ☐ Non Randomizzato ☐ Randomizzato ☐ Singolo Cieco ☐ Doppio Cieco ☐ In aperto ☐ Gruppi paralleli ☐ Cross over ☐ Altro, specificare
Multicentrica	○ Si ○ No
Nazionale	○
Internazionale	○
Tipo di confronto	○ Altri farmaci ○ Placebo ○ Stesso farmaco ad altro dosaggio ○ Altro, specificare
Durata della sperimentazione	○ Giorni ○ Settimane ○ Mesi ○ Anni
Presenza di materiale di origine bovina *(dichiarazione dello sponsor)*	○ Si ○ No
Se sì, materiale esentato dalla valutazione CUF ai sensi del D.M. 20 gennaio 1999	○ Si ○ No, valutazione CUF: ○ Positiva ○ Negativa del : / /
DATI RELATIVI AI CENTRI PARTECIPANTI	
Centro coordinatore della sperimentazione	
Denominazione del Comitato etico del centro coordinatore	

Centri partecipanti alla sperimentazione (da inserire solo la parte del centro coordinatore)	
DATI RELATIVI AI FARMACI OGGETTO DELLA SPERIMENTAZIONE	
Tipo sperimentazione	○ Singolo principio attivo ○ Associazione
Numero di farmaci in sperimentazione	
Codice ICD proposto	
Indicazione proposta	
DATI RELATIVI AL FARMACO PRINCIPALE OGGETTO DELLA SPERIMENTAZIONE	
Specialità medicinale	
Prodotto farmaceutico	
Principio attivo	
Titolare di AIC	
Ditta produttrice	
ATC proposto	
Codice CAS	
Forma farmaceutica	
Unità posologica	
Dose massima giornaliera	
Via di somministrazione	
Durata massima del trattamento	○ giorni ○ settimane ○ mesi ○ anni

Schema posologico del trattamento	
Terapia concomitante	
DATI RELATIVI ALLA POPOLAZIONE IN STUDIO	
Numero soggetti da arruolare	
Tipo popolazione	○ Pazienti ○ Volontari sani ○ Pazienti e volontari sani
Età della popolazione *(è possibile selezionare più di una categoria)*	☐ da 0 a 12 anni ☐ da 12 a 18 anni ☐ da 18 a 65 anni ☐ oltre 65 anni
Sesso popolazione	○ Femmine ○ Maschi ○ Femmine e maschi [Cancella]
Principali criteri di inclusione ed esclusione	

ALTRI FARMACI

(Ripetere la stessa scheda del farmaco principale)

DATI RELATIVI ALLA DELIBERAZIONE SULLA SPERIMENTAZIONE	
Specificare se il comitato Etico ha approvato la sperimentazione da condurre	○ presso struttura ove ha sede il Comitato Etico ○ presso altra struttura in quanto Comitato Etico regionale di riferimento ai sensi del D.M. 15 luglio 1997 art. 4 comma 2
Decisione	○ approvazione della sperimentazione ○ non approvazione della sperimentazione
Numero del registro delle sperimentazioni del C.E.	
Data della deliberazione dell'autorità amministrativa competente	
Data della seduta del Comitato Etico	
Elenco dei membri del Comitato Etico presenti nella seduta di approvazione	
Spesa per paziente prevista per il singolo centro	
Cognome e nome del responsabile della struttura ove opera il Comitato etico	
Qualifica del responsabile della struttura ove opera il Comitato Etico	○ Assessore ○ Direttore Generale ○ Presidente IRCCS o Commissario straordinario IRCCS ○ Rettore Università ○ Altro, specificare
Sperimentatore principale della struttura alla quale si riferisce l'approvazione della sperimentazione	*(cognome e nome)*
Numero di soggetti previsti per il centro per il quale si rilascia l'approvazione	
Consenso informato	○ Presente ○ Assente

Allegato 8

Comunicazione al Ministero della Sanità da parte del responsabile del centro privato circa il riconoscimento di idoneità alla sperimentazione clinica del centro stesso

La comunicazione deve essere inviata, da parte del responsabile del centro privato entro 30 giorni dall'avvenuto riconoscimento, e deve essere allegata alla copia del riconoscimento di idoneità da parte della ASL:

<table>
<tr><td colspan="3">DATI GENERALI SUL CENTRO PRIVATO:</td></tr>
<tr><td colspan="2">Denominazione struttura</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">Via</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">CAP</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">Città</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">Provincia</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">Numero telefonico</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">Numero di fax</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">E-mail</td><td>@</td></tr>
<tr><td colspan="3">DATI RELATIVI ALL'ABILITAZIONE DEL CENTRO PRIVATO</td></tr>
<tr><td colspan="2">La struttura è stata riconosciuta idonea alla sperimentazione su</td><td>○ Pazienti
○ Volontari sani
○ Pazienti e volontari sani
☐ Art. 1
☐ Art. 2</td></tr>
<tr><td colspan="2">Struttura sanitaria accreditata per l'assistenza sanitaria?</td><td>○ No
○ Sì</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Se sì,</td><td>Data di accreditamento</td><td></td></tr>
<tr><td>Delibera di accreditamento</td><td></td></tr>
<tr><td>Ramo/i specialistico/i per il quale il centro è stato accreditato</td><td></td></tr>
</table>

Ramo/i specialistico/i per il quale il centro è stato riconosciuto idoneo alla sperimentazione	
Numero di posti letto del reparto riconosciuto idoneo alla sperimentazione *(ove applicabile)*	
Azienda Sanitaria che ha dato il riconoscimento di idoneità alla sperimentazione	
Numero della delibera di riconoscimento di idoneità alla sperimentazione	
Data della delibera di riconoscimento di idoneità alla sperimentazione	
Data della prima verifica ispettiva della ASL	

Allegato 9

Al Ministero della Sanità
Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza
Segreteria Scientifica del Direttore
Piazzale dell'Industria, 20
00144 Roma

Richiesta di accesso all'Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica

Compilare la scheda seguente con tutti i dati richiesti

Tipologia utenza O **Sponsor** O **Comitato etico**

O**Assessorato regionale o della provincia autonoma**

Dati relativi al responsabile dell'accesso e dell'utilizzo del sistema informativo

Cognome responsabile	
Nome responsabile	
E-mail	@
Prefisso telefonico	
Numero telefonico	
Numero fax	

Dati relativi all'ente

Ente	
Ragione sociale / Nome completo	
Via	
CAP	
Città	
Provincia	
Numero telefonico	
Numero fax	
E-mail	@

Il/La sottoscritto/a ....,
responsabile legale dell'ente di cui sopra, designa ....
quale responsabile dell'accesso e dell'utilizzo del sistema informativo relativo all'Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica.

Gli scriventi si impegnano a garantire la tutela dei dati presenti, compresi quelli relativi alla riservatezza dei dati industriali.

Il responsabile dell'accesso e dell'utilizzo del sistema informativo

Il responsabile legale

Allegato 10

Documentazione da presentare per le richieste di sperimentazione di fase IV.

La domanda deve essere trasmessa al Comitato etico del centro coordinatore e, successivamente all'approvazione da parte di tale Comitato, ai Comitati etcici dei centri satelliti e al Ministero della Sanità - Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza - Ufficio Sperimentazione Clinica- firmata dal legale rappresentante (o da un suo delegato) della Ditta/Ente proponente che funge da sponsor della sperimentazione. Essa deve precisare:

> titolo dello studio; nome del medicinale; classe farmacologica di appartenenza; principio attivo; codice ATC; codice di identificazione del protocollo sperimentale sottoposto al Comitato Etico; fase della sperimentazione (IV); indicazioni autorizzate in Italia.

Alla domanda deve essere allegata una apposita dichiarazione di:

- assunzione delle responsabilità connesse con l'esecuzione dello studio; nome, titolo ed indirizzo del responsabile medico aziendale dello studio;
- assunzione degli oneri finanziari relativi allo studio, da cui risulti che non gravano né sul S.S.N., né sui pazienti;
- copertura assicurativa per i soggetti in studio da sottoporre all'approvazione del comitato etico;
- assenza nella composizione ed in tutte le fasi di preparazione del farmaco in studio di materiale di origine bovina (in caso contrario, dichiarazione che viene seguita anche la procedura di cui al decreto ministeriale 20 gennaio 1999 o, se detta procedura è stata già completata, comunicazione e copia dei relativi risultati).

La domanda deve contenere, inoltre, a firma del medico aziendale responsabile della sperimentazione:

- dettagliata descrizione degli obiettivi e dello scopo della sperimentazione e relativi presupposti scientifici;
- dimostrazione della necessità della sperimentazione per le finalità proprie delle fasi IV, ai fini di una migliore conoscenza delle caratteristiche del prodotto, con

particolare riferimento alla sua sicurezza di impiego ed in relazione al complesso dei dati già disponibili sull'impiego terapeutico del prodotto preso in considerazione;
- eventuali possibilità di acquisire nuovi dati di valutazione sul farmaco con modalità alternative;
- eventuali finalità della sperimentazione utili per l'Autorità Sanitaria preposta alla valutazione dei medicinali;
- data di registrazione del farmaco e data di commercializzazione in Italia;
- sintesi dei dati di farmacovigilanza;
- ampiezza e volume di utilizzazione del prodotto;
- importanza e rilevanza terapeutica del principio attivo;
- ampiezza e selettività della casistica proposta;
- analoghe sperimentazioni effettuate in Italia e all'Estero e relativa analisi dei risultati;
- aderenza della sperimentazione alla scheda tecnica (dosaggi, associazioni, indicazioni, schema posologico);
- numero totale dei pazienti da coinvolgere, numero dei centri e numero di pazienti per centro;
- centri partecipanti allo studio (esclusivamente Ospedali o Istituti Pubblici):

La domanda deve, infine, recare in allegato:

a) copia della scheda tecnica e del foglio illustrativo del farmaco;
b) copia del parere favorevole del Comitato etico coordinatore, sul protocollo sperimentale redatto secondo le I.C.H./G.C.P. 135/95, quando la domanda è presentata ai Comitati etici satelliti e al Ministero della Sanità;
c) copia del suddetto approvato protocollo, firmato dal medico aziendale responsabile della sperimentazione, che sviluppi particolarmente i seguenti punti del citato documento:

6.3 Obiettivi e scopo dello studio
6.4 Disegno dello studio (da 6.4.1 a 6.4.9)
6.5 Selezione e criteri per il ritiro dei soggetti dallo studio (da 6.5.1 a 6.5.3)
6.6 Trattamento dei soggetti (da 6.6.1 a 6.6.3)
6.7 Valutazione dell'efficacia (6.7.1 e 6.7.2)
6.8 Valutazione della sicurezza (da 6.8.1 a 6.8.4)
6.9 Piano statistico (da 6.9.1 a 6.9.7)
6.10 Accesso diretto alla fonte dei dati e dei documenti
6.11 Controllo di qualità e garanzia di qualità
6.12 Considerazioni di carattere etico
6.13 Gestione dei dati e conservazione dei record

d) testo del consenso informato redatto secondo quanto previsto dal paragrafo 4.8.10 del citato documento I.C.H./G.C.P. e dichiarazione che saranno seguite le procedure di cui al paragrafo 4.8 del documento stesso;
e) data orientativa di inizio dello studio;
f) 30 (trenta) copie dello schema riassuntivo come da allegato.

Allegato 10 bis

PARTE RISERVATA ALL'UFFICIO:	
N.ro cronologico:	*Data di ricezione:*

SCHEMA RIASSUNTIVO PER GLI STUDI DI FASE IV

ditta/sponsor:

titolo dello studio:

codice identificativo del protocollo di studio:

specialità' medicinale (nome o sigla):

principio/i attivo/i:

codice CAS (ove disponibile):

classe farmacologica di appartenenza:

codice ATC proposto (secondo codifica OMS):

codice ICD:

indicazione, dose e posologia autorizzata da utilizzare nello studio:

forma farmaceutica (secondo codifica CPMP):

via di somministrazione (secondo codifica CPMP):

durata del trattamento:

schema di trattamento:

eventuali associazioni:

data di registrazione del farmaco:

data di commercializzazione in Italia:

ampiezza e volume di utilizzazione del prodotto:

obiettivo/i dello studio:

disegno dello studio: controllato ❐ aperto ❐ cross-over ❐
randomizzato ❐ doppio cieco ❐ singolo cieco ❐
gruppi parall. ❐ multicentrico ❐ internazionale ❐
altro ❐:

tipologia dei pazienti da arruolare:

principali criteri di inclusione/esclusione:

n.ro dei soggetti da arruolare:

analisi statistica: **descrittiva** ❍ **inferenziale** ❍

campione calcolato: **si'** ❍ **no** ❍

potenza dello studio:

numero dei centri:

numero di pazienti per centro:

principali parametri di valutazione:

eventuale terapia concomitante:

consenso informato: **sì** ❍ **no** ❍

firma del medico aziendale (o della struttura proponente) responsabile:

si trasmette in 30 copie

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:
— presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10;
— presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale **n. 16716029.** Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 2000

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 2000
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 2000 e dal 1° luglio al 31 dicembre 2000

PARTE PRIMA - SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI
Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:

- annuale	L.	508.000
- semestrale	L.	289.000

Tipo A1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:

- annuale	L.	416.000
- semestrale	L.	231.000

Tipo A2 - Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i provvedimenti non legislativi:

- annuale	L.	115.500
- semestrale	L.	69.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:

- annuale	L.	107.000
- semestrale	L.	70.000

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:

- annuale	L.	273.000
- semestrale	L.	150.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:

- annuale	L.	106.000
- semestrale	L.	68.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:

- annuale	L.	267.000
- semestrale	L.	145.000

Tipo F - *Completo.* Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e non legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (ex tipo F):

- annuale	L.	1.097.000
- semestrale	L.	593.000

Tipo F1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso il tipo A2):

- annuale	L.	982.000
- semestrale	L.	520.000

Integrando con la somma di **L. 150.000** *il versamento relativo al tipo di abbonamento della* Gazzetta Ufficiale *- parte prima - prescelto, si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 2000.*

Prezzo di vendita di un fascicolo separato della *serie generale*	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo separato delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»*	L.	2.800
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili,* ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	162.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	105.000
Prezzo di vendita di un fascicolo separato	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 2000
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L.	1.300.000
Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L.	1.500
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L.	4.000

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%.

PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	474.000
Abbonamento semestrale	L.	283.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, *nonché quelli di vendita dei fascicoli delle* annate arretrate*, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, sono* raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale **n. 16716029** intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

Per informazioni, prenotazioni o reclami attinenti agli abbonamenti oppure alla vendita della *Gazzetta Ufficiale* bisogna rivolgersi direttamente all'Amministrazione, presso l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA

Ufficio abbonamenti	Vendita pubblicazioni	Ufficio inserzioni	Numero verde
☎ 06 85082149/85082221	☎ 06 85082150/85082276	☎ 06 85082146/85082189	☎ 800-864035